

22. 4. 2004

PCT/JP2004/003662

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

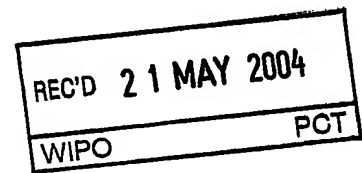
別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 3 月 2 0 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 0 7 7 4 6 7
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 0 7 7 4 6 7]

出 願 人 エーザイ株式会社
Applicant(s):

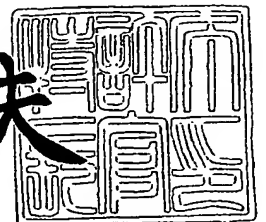


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 4 月 1 6 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 EP03YTC201

【提出日】 平成15年 3月20日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/00

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県牛久市ひたち野西 1 3 1 - 2 - 6

 【氏名】 堀添 達央

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市若葉 4 - 1

 【氏名】 篠田 昌信

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県守谷市松前台 7 - 9 - 1 1

 【氏名】 笠井 俊二

【特許出願人】

 【識別番号】 000000217

 【住所又は居所】 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号

 【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

 【代表者】 内藤 晴夫

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 004983

 【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

 【物件名】 明細書 1

 【物件名】 要約書 1

【プルーフの可否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】

炎症性腸疾患治療剤としての併用医薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制剤、抗 TNF α 抗体製剤、脳下垂体ホルモン剤および抗感染薬からなる群から選ばれる 1 の炎症を抑制する医薬と (b) 活性成分としての PPAR γ アゴニストを組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、該医薬 (a) および (b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、上記炎症性腸疾患治療剤。

【請求項 2】 (a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制剤および抗 TNF α 抗体製剤からなる群から選ばれる 1 の炎症を抑制する医薬と (b) 活性成分としての PPAR γ アゴニストを組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、該医薬 (a) および (b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、上記炎症性腸疾患治療剤。

【請求項 3】 (a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体および免疫抑制剤からなる炎症を抑制する薬剤の群から選ばれる 1 の医薬と (b) 活性成分としての PPAR γ アゴニストを組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、該医薬 (a) および (b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、上記炎症性腸疾患治療剤。

【請求項 4】 白血球除去療法または顆粒球除去療法において用いる PPAR γ アゴニストを含有する炎症性腸疾患治療剤。

【請求項 5】 PPAR γ アゴニストが、

(1) 2-イソプロポキシ-3-[3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシエタンイミドイル]フェニル]プロパン酸、

(2) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2-(S)-ヒドロキシプロポキシ]-フェニル}-2-(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(3) 3-(3-{2-(R)-ヒドロキシ-3-[4-クロロフェノキシ]-プロポキシ}-フェニル)-2-(S)-イソプロポキシプロパン酸、

- (4) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (R) -ヒドロキシ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (5) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (R) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (6) 3- {3- [3- (4-クロロフェノキシ) -2 (S) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (7) 3- {3- [3- (4-クロロ-2-シアノフェノキシ) -2 (R) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (8) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (S) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (9) 3- {3- [3- (4-クロロフェノキシ) -2 (R) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (10) 3- {3- [3- (4-クロロ-2-シアノフェノキシ) -2 (S) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (11) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ) -メチル] -フェニル} プロパン酸、
- (12) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ) -メチル] -フェニル} プロパン酸、
- (13) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ) -メチル] -フェニル} プロパン酸、
- (14) 3- (3- { [3-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ] -メチル} -フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (15) 3- { [3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ] フェニル} -2-イソプロポキシプロパン酸、
- (16) 3- ({4- [5- (ベンゾ [1, 3] ジオキソリル)] カルバモイルオキシメチル} フェニル) -2-イソプロポキシプロパン酸、
- (17) 3- {3- [3- (4-クロロフェニル) -2-プロピニルオキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (18) 3- { [3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル

ー4-エトキシ} フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(19) 3- (3- {2 (R) -ヒドロキシ-3- [2-ブロモ-4-メチルフェノキシ] -プロポキシ} -フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(20) 3- { [4- (4-エトキシフェニル) カルバモイルオキシメチル] フェニル} -2-イソプロポキシプロパン酸、

(21) 2-イソプロポキシ-3- [4- (2- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイルオキシ} エチル) フェニル] プロパン酸、

(22) 3- [3- ([2, 4-ジクロロベンゾイル] アミノメチル) -4-メトキシフェニル] -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(23) 3- [3- ([2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノメチル) -4-メトキシフェニル] -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(24) 2-エトキシ-3- (2- {2- [4- (トリフルオロメチル) フェノキシ] エトキシ} -4-ピリジル) プロパン酸、

(25) 3- (2- {2- [4- (第三ブチル) フェノキシ] エトキシ} -4-ピリジル) -2-エトキシプロパン酸、

(26) 3- (3- [(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル-2, 4-ジメトキシフェニル) -2-イソプロポキシプロパン酸、

(27) 3- (7- [(2, 4-ジクロロベンゾイル) アミノ] メチルベンゾ [b] フラン-5-イル) -2-イソプロポキシプロパン酸、

(28) 3- (7- [(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル) -2-イソプロポキシプロパン酸、

(29) 2- (3- { [(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル} -4-エトキシベンジル) テトラヒドロ-2-フランカルボン酸、

(30) 2- (3- { [(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル} -4-エトキシベンジル) テトラヒドロ-2-フランカルボン酸、

(31) ピオグリタゾン、

- (32) ネットグリタゾン (Netoglitzone)、
(33) テサグリタザール (Tesaglitazar)、
(34) 5-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-2-メトキシ-N-(4-メチルベンジル)-ベンズアミドおよび
(35) 5-[4-(6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル]-チアゾリジン-2, 4-ジオンからなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬である請求項1~4いずれか1項記載の炎症性腸疾患治療剤。

【請求項6】PPAR γ アゴニストが

- (1) 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシエタンイミドイル)フェニル]プロパン酸、
(2) 3-{3-[3-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]-フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
(3) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]-フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
(4) 3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2(S)-フルオロプロポキシ]-フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
(5) 2(S)-イソプロポキシ-3-{3-[4-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル}プロパン酸、
(6) 3-(3-{[3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル}-フェニル)-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
(7) ピオグリタゾン、
(8) ネットグリタゾン (Netoglitzone)、
(9) テサグリタザール (Tesaglitazar)、
(10) 5-(2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル)-2-メトキシ-N-(4-メチルベンジル)-ベンズアミドおよび
(11) 5-[4-(6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル]-チアゾリジン-2, 4-ジオンからなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬である請求項1~4い

ずれか1項記載の炎症性腸疾患治療剤。

【請求項7】

PPAR γ アゴニストが

- (1) 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-(トリフルオロメチル) ベンジル] オキシエタンイミドイル) フェニル] プロパン酸、
- (2) 3-{3-[3-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-2(S)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (3) 3-(3-{2(R)-ヒドロキシ-3-[4-クロロフェノキシ]-プロポキシ}-フェニル)-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (4) 3-{3-[3-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-2(R)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (5) 3-{3-[3-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-2(R)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (6) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ)-2(S)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (7) 3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2(R)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (8) 3-{3-[3-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-2(S)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (9) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ)-2(R)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (10) 3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2(S)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (11) 2(S)-イソプロポキシ-3-{3-[(4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル} プロパン酸、
- (12) 2(S)-イソプロポキシ-3-{3-[(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル} プロパン酸、
- (13) 2(S)-イソプロポキシ-3-{3-[(4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ)-メチル]-フェニル} プロパン酸、

- (14) 3- (3- { [3-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニル
アミノ] -メチル} -フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (15) 3- { [3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル
-4-エトキシ] フェニル} -2-イソプロポキシプロパン酸、
- (16) 3- ({4- [5- (ベンゾ [1, 3] ジオキソリル)] カルバモイル
オキシメチル} フェニル) -2-イソプロポキシプロパン酸、
- (17) 3- {3- [3- (4-クロロフェニル) -2-プロピニルオキシ] -
フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (18) 3- { [3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル
-4-エトキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (19) 3- (3- {2 (R) -ヒドロキシ-3- [2-ブロモ-4-メチルフ
エノキシ] -プロポキシ} -フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (20) 3- { [4- (4-エトキシフェニル) カルバモイルオキシメチル] フ
ェニル} -2-イソプロポキシプロパン酸、
- (21) 2-イソプロポキシ-3- [4- (2- { [4- (トリフルオロメチル
) フェニル] カルバモイルオキシ} エチル) フェニル] プロパン酸、
- (22) 3- [3- ([2, 4-ジクロロベンゾイル] アミノメチル) -4-メ
トキシフェニル] -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、
- (23) 3- [3- ([2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンゾイル
] アミノメチル) -4-メトキシフェニル] -2 (S) -イソプロポキシプロパ
ン酸、
- (24) 2-エトキシ-3- (2- {2- [4- (トリフルオロメチル) フェノ
キシ] エトキシ} -4-ピリジル) プロパン酸、
- (25) 3- (2- {2- [4- (第三ブチル) フェノキシ] エトキシ} -4-
ピリジル) -2-エトキシプロパン酸、
- (26) 3- (3- [(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチ
ル-2, 4-ジメトキシフェニル) -2-イソプロポキシプロパン酸、
- (27) 3- (7- [(2, 4-ジクロロベンゾイル) アミノ] メチルベンゾ [

b] フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロパン酸、

(28) 3-(7-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロパン酸、

(29) 2-(3-{[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル}-4-エトキシベンジル) テトラヒドロ-2-フランカルボン酸および

(30) 2-(3-{[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル}-4-エトキシベンジル) テトラヒドロ-2-フランカルボン酸

からなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬である請求項 1~4 いずれか 1 項記載の炎症性腸疾患治療剤。

【請求項 8】

PPAR γ アゴニストが

(1) 2-イソプロポキシ-3-[3-(4-(トリフルオロメチル) ベンジル) オキシエタンイミドイル) フェニル] プロパン酸、

(2) 3-{3-[3-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-2 (R)-フルオロプロポキシ]-フェニル-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、

(3) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ)-2 (R)-フルオロプロポキシ]-フェニル-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、

(4) 3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2 (S)-フルオロプロポキシ]-フェニル-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、

(5) 2 (S)-イソプロポキシ-3-{3-[4-(トリフルオロメトキシ) ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル}-フェニル] プロパン酸および

(6) 3-(3-{3-[3-(トリフルオロメトキシ) ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル}-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸からなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬である請求項 1~4 いずれか 1 項記載の炎症性腸疾患治療剤。

【請求項 9】

PPAR γ アゴニストが、3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2 (S)-フルオロプロポキシ]-フェニル-2 (S)-イソプロ

ポキシプロパン酸もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬である請求項1～4いずれか1項記載の炎症性腸疾患治療剤。

【請求項10】 アミノサリチル酸誘導体が

- ①スルファサラジン、
- ②メサラジン (Mesalazine)、
- ③オルサラジン (Olsalazine) または
- ④バルサラジド (Balsalazide)

である、請求項1～3いずれか1項記載の炎症性腸疾患治療剤。

【請求項11】 抗炎症糖質コルチコイドが

- ①プレドニゾン、
- ②ベタメサゾン、
- ③ヒドロコルチゾン、
- ④酢酸コルチゾン、
- ⑤メチルプレドニゾン、
- ⑥プレドニゾンまたは
- ⑦ブデソニド (Budesonide) である請求項1または2項記載の炎症性腸疾患治療剤。

【請求項12】 免疫抑制剤が

- ①シクロスポリン、
- ②アザチオプリン、
- ③6-メルカプトプリン、
- ④タクロリムスまたは
- ⑤メトトレキセートである請求項1～3いずれか1項記載の炎症性腸疾患治療剤

。

【請求項13】 抗TNF α 抗体製剤が

- ①インフリキシマブ (Infliximab)、
- ②エタネルセプト (Etanercept)、
- ③CDP-571、
- ④アダリムマブ (Adalimumab) または

⑤CDP-870である、請求項1または2記載の炎症性腸疾患治療剤。

【請求項14】抗感染薬が

- ①メトロニダゾール、
- ②クラリスロマイシン、
- ③トブラマイシン、
- ④塩酸シプロフロキサシン、
- ⑤アンピシリンまたは
- ⑥セファゾリン

である、請求項1記載の炎症性腸疾患治療剤。

【請求項15】脳下垂体ホルモン剤が、酢酸テトラコサクトドである請求項1記載の炎症性腸疾患治療剤。

【請求項16】アミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制剤および抗TNF α 抗体製剤からなる炎症を抑制する薬剤の群が、スルファサラジン、メサラジン (Mesalazine)、プレドニゾロン、ベタメサゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、シクロスポリンおよびタクロリムスからなる群である請求項2記載の炎症性腸疾患治療剤。

【請求項17】アミノサリチル酸誘導体および免疫抑制剤からなる炎症を抑制する薬剤の群が、スルファサラジンおよびシクロスポリンからなる群である請求項3記載の炎症性腸疾患治療剤。

【請求項18】

炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎またはクローン病である請求項1～17いずれか1項記載の治療剤。

【請求項19】

炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎である請求項1～17いずれか1項記載の治療剤。

【請求項20】

炎症性腸疾患が、クローン病である請求項1～17いずれか1項記載の治療剤。

【請求項21】

(a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制剤、抗TNF α 抗体製剤、脳下垂体ホルモン剤および抗感染薬からなる群から選ばれる1の炎症を抑制する医薬と(b) 活性成分としてのPPAR γ アゴニストを組み合わせてなる炎症性腸疾患治療剤であって、該医薬(a)および(b)を同時に、別々にまたは経時的に使用する、上記炎症性腸疾患治療用キット。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、炎症性腸疾患の治療に有用な、PPAR γ アゴニストと他の炎症性腸疾患治療剤(アミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制剤、抗TNF α 抗体製剤、脳下垂体ホルモン剤、抗感染薬など)からなる炎症性腸疾患治療剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

PPAR γ アゴニストは、潰瘍性大腸炎またはクローン病などの炎症性腸疾患に有用であることに関して以下の報告がある。

①PPAR γ アゴニストであるチアゾリジン誘導体が単核球の炎症性サイトカインの産生を抑制することが開示されている。(特許文献1参照)

②マウスTNBS誘発大腸炎、マウスDSS誘発大腸炎等の実験的大腸炎において、PPAR γ アゴニストであるロジグリタゾン等の単独投与により実験的大腸炎が部分的に抑制されることが報告されている。(非特許文献1、2参照)

③その他PPAR γ アゴニストが潰瘍性大腸炎またはクローン病などの炎症性腸疾患に有用であること、もしくはその可能性に関して以下の報告がある。

(特許文献2、3参照)

【0003】

潰瘍性大腸炎またはクローン病などの炎症性腸疾患の治療法として、アミノサリチル酸誘導体や抗炎症糖質コルチコイドを用いた対症療法が基本に行われている。(非特許文献3参照) 近年は免疫抑制剤や抗TNF α 抗体製剤などを用いた新たな

な治療も注目を集めている。(非特許文献4参照)

しかしながら、治療効果、副作用などの点から炎症性腸疾患の治療のための満足する医薬は見出されていない。

【0004】

PPAR γ アゴニストであるロジクリタゾンを経アミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイドかつ/または免疫抑制剤と併用について報告がある。しかしながら、この報告においてPPAR γ アゴニスト単独投与との比較が開示されておらず、併用することによる効果については記載がない(非特許文献5参照)

【0005】

[非特許文献1]

米国特許第5925657号公報

[非特許文献2]

WO2002/100812号公報

[非特許文献3]

WO2002/080899号公報

[非特許文献1]

J Exp Med 2001; 193: p827-38

[非特許文献2]

J Clin Invest 1999; 104: p383-9

[非特許文献3]

日本臨床、第60巻3号、p.531-538、2002年

[非特許文献4]

日本臨床、第60巻3号、p.480-486、2002年

[非特許文献5]

Am J Gastroenterol 2001; 96: 3323-8.

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、潰瘍性大腸炎またはクローン病などの炎症性腸疾患に、より効果のある医薬を提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記した状況に鑑み、PPAR γ アゴニストと他の炎症性腸疾患治療剤（アミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制剤、抗TNF α 抗体製剤、脳下垂体ホルモン剤、抗感染薬など）を併用することにより、潰瘍性大腸炎またはクローン病などの炎症性腸疾患に優れた効果のある医薬を見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は

<1>アミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制剤、抗TNF α 抗体製剤、脳下垂体ホルモン剤および抗感染薬からなる炎症を抑制する薬剤の群から選ばれる1～4の医薬とPPAR γ アゴニストを組み合わせてなる炎症性腸疾患治療剤；

<1-2>(a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制剤、抗TNF α 抗体製剤、脳下垂体ホルモン剤および抗感染薬からなる群から選ばれる1の炎症を抑制する医薬と(b) 活性成分としてのPPAR γ アゴニストを組み合わせてなる炎症性腸疾患治療剤であって、該医薬(a) および(b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、上記炎症性腸疾患治療剤；

<2>(a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制剤および抗TNF α 抗体製剤からなる群から選ばれる1の炎症を抑制する医薬と(b) 活性成分としてのPPAR γ アゴニストを組み合わせてなる炎症性腸疾患治療剤であって、該医薬(a) および(b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、上記炎症性腸疾患治療剤；

<3>(a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体および免疫抑制剤からなる炎症を抑制する薬剤の群から選ばれる1の医薬と(b) 活性成分としてのPPAR γ アゴニストを組み合わせてなる炎症性腸疾患治療剤であって、該医薬(a) および(b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、上記炎症性腸疾患治療剤；

<4>白血球除去療法または顆粒球除去療法において用いるPPAR γ アゴニストを含有してなる炎症性腸疾患治療剤；

<5>PPAR_γ アゴニストが、

- (1) 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-(トリフルオロメチル) ベンジル] オキシエタンイミドイル) フェニル] プロパン酸、
- (2) 3-{3-[3-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-2 (S)-ヒドロキシープロポキシ]-フェニル}-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (3) 3-(3-{2 (R)-ヒドロキシ-3-[4-クロロフェノキシ]-プロポキシ}-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (4) 3-{3-[3-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-2 (R)-ヒドロキシープロポキシ]-フェニル}-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (5) 3-{3-[3-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-2 (R)-フルオロプロポキシ]-フェニル}-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (6) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ)-2 (S)-フルオロプロポキシ]-フェニル}-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (7) 3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2 (R)-フルオロプロポキシ]-フェニル}-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (8) 3-{3-[3-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-2 (S)-フルオロプロポキシ]-フェニル}-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (9) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ)-2 (R)-フルオロプロポキシ]-フェニル}-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (10) 3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2 (S)-フルオロプロポキシ]-フェニル}-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、
- (11) 2 (S)-イソプロポキシ-3-{3-[(4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ) -メチル]-フェニル} プロパン酸、
- (12) 2 (S)-イソプロポキシ-3-{3-[(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ) -メチル]-フェニル} プロパン酸、
- (13) 2 (S)-イソプロポキシ-3-{3-[(4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ) -メチル]-フェニル} プロパン酸、
- (14) 3-(3-{[3-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル}-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、

(15) 3- { [3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル
-4-エトキシ] フェニル} -2-イソプロポキシプロパン酸、

(16) 3- ({4- [5- (ベンゾ [1, 3] ジオキソリル)] カルバモイル
オキシメチル} フェニル) -2-イソプロポキシプロパン酸、

(17) 3- {3- [3- (4-クロロフェニル) -2-プロピニルオキシ] -
フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(18) 3- { [3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル
-4-エトキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(19) 3- (3- {2 (R) -ヒドロキシー-3- [2-ブromo-4-メチルフ
ェノキシ] -プロポキシ} -フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸

(20) 3- { [4- (4-エトキシフェニル) カルバモイルオキシメチル] フ
ェニル} -2-イソプロポキシプロパン酸、

(21) 2-イソプロポキシ-3- [4- (2- { [4- (トリフルオロメチル
) フェニル] カルバモイルオキシ} エチル) フェニル] プロパン酸、

(22) 3- [3- ([2, 4-ジクロロベンゾイル] アミノメチル) -4-メ
トキシフェニル] -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(23) 3- [3- ([2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンゾイル
) アミノメチル] -4-メトキシフェニル] -2 (S) -イソプロポキシプロパ
ン酸、

(24) 2-エトキシ-3- (2- {2- [4- (トリフルオロメチル) フェノ
キシ] エトキシ} -4-ピリジル) プロパン酸、

(25) 3- (2- {2- [4- (第三ブチル) フェノキシ] エトキシ} -4-
ピリジル) -2-エトキシプロパン酸、

(26) 3- (3- [(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチ
ル-2, 4-ジメトキシフェニル) -2-イソプロポキシプロパン酸、

(27) 3- (7- [(2, 4-ジクロロベンゾイル) アミノ] メチルベンゾ [b]
フラン-5-イル) -2-イソプロポキシプロパン酸、

(28) 3- (7- [(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチ

ル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル) -2-イソプロポキシプロパン酸、

(29) 2- (3- { [(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル} -4-エトキシベンジル) テトラヒドロ-2-フランカルボン酸、

(30) 2- (3- { [(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル} -4-エトキシベンジル) テトラヒドロ-2-フランカルボン酸、

(31) ピオグリタゾン、

(32) ネットグリタゾン (Netoglitazone)、

(33) テサグリタザール (Tesaglitazar)、

(34) 5- (2, 4-ジオキソーチアゾリジン-5-イルメチル) -2-メトキシ-N- (4-メチル-ベンジル) -ベンズアミドおよび

(35) 5- [4- (6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ) -ベンジル] -チアゾリジン-2, 4-ジオンからなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬である前記<1>~<4>いずれか1記載の炎症性腸疾患治療剤；

<6>PPAR γ アゴニストが

(1) 2-イソプロポキシ-3- [3- ([4- (トリフルオロメチル) ベンジル] オキシエタンイミドイル) フェニル] プロパン酸、

(2) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロ-フェノキシ) -2 (R) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル-2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(3) 3- {3- [3- (4-クロロ-フェノキシ) -2 (R) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル-2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(4) 3- {3- [3- (4-クロロ-2-シアノ-フェノキシ) -2 (S) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル-2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(5) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ) -メチル] -フェニル} プロパン酸、

(6) 3- (3- { [3-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ] -メチル} -フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(7) ピオグリタゾン、

- (8) ネットグリタゾン (Netoglitzone)、
(9) テサグリタザール (Tesaglitazar)、
(10) 5-(2, 4-ジオキソーチアゾリジン-5-イルメチル)-2-メトキシ-N-(4-メチル-ベンジル)-ベンズアミドおよび
(11) 5-[4-(6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル]-チアゾリジン-2, 4-ジオンからなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬である前記<1>~<4>いずれか1記載の炎症性腸疾患治療剤。

<7>

PPAR γ アゴニストが

- (1) 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-(トリフルオロメチル) ベンジル] オキシエタンイミドイル) フェニル] プロパン酸、
(2) 3-{3-[3-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-2 (S)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル}-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、
(3) 3-(3-{2 (R)-ヒドロキシ-3-[4-クロロフェノキシ]-プロポキシ}-フェニル)-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、
(4) 3-{3-[3-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-2 (R)-ヒドロキシ-プロポキシ]-フェニル}-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、
(5) 3-{3-[3-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-2 (R)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル}-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、
(6) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ)-2 (S)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル}-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、
(7) 3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2 (R)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル}-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、
(8) 3-{3-[3-(2, 4-ジクロロフェノキシ)-2 (S)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル}-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、
(9) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ)-2 (R)-フルオロ-プロポキシ]-フェニル}-2 (S)-イソプロポキシプロパン酸、
(10) 3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2 (S)-

- ーフルオロープロポキシ] ーフェニル-2 (S) ーイソプロポキシプロパン酸、
- (11) 2 (S) ーイソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ) ーメチル] ーフェニル} プロパン酸、
- (12) 2 (S) ーイソプロポキシ-3- {3- [(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ) ーメチル] ーフェニル} プロパン酸、
- (13) 2 (S) ーイソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ) ーメチル] ーフェニル} プロパン酸、
- (14) 3- (3- { [3-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ] ーメチル} ーフェニル) ー2 (S) ーイソプロポキシプロパン酸、
- (15) 3- { [3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ] フェニル} ー2 ーイソプロポキシプロパン酸、
- (16) 3- ({4- [5- (ベンゾ [1, 3] ジオキソリル)] カルバモイルオキシメチル} フェニル) ー2 ーイソプロポキシプロパン酸、
- (17) 3- {3- [3- (4-クロロフェニル) ー2-プロピニルオキシ] ーフェニル} ー2 (S) ーイソプロポキシプロパン酸、
- (18) 3- { [3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ] フェニル} ー2 (S) ーイソプロポキシプロパン酸、
- (19) 3- (3- {2 (R) ーヒドロキシ-3- [2-ブロモ-4-メチルフエノキシ] ープロポキシ} ーフェニル) ー2 (S) ーイソプロポキシプロパン酸、
- 、
- (20) 3- { [4- (4-エトキシフェニル) カルバモイルオキシメチル] フェニル} ー2 ーイソプロポキシプロパン酸、
- (21) 2 ーイソプロポキシ-3- [4- (2- { [4- (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイルオキシ} エチル) フェニル] プロパン酸、
- (22) 3- [3- ([2, 4-ジクロロベンゾイル] アミノメチル) ー4-メトキシフェニル] ー2 (S) ーイソプロポキシプロパン酸、
- (23) 3- [3- ([2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノメチル) ー4-メトキシフェニル] ー2 (S) ーイソプロポキシプロパン酸、

(24) 2-エトキシ-3-(2-{2-[4-(トリフルオロメチル)フェノキシ]エトキシ}-4-ピリジル)プロパン酸、

(25) 3-(2-{2-[4-(第三ブチル)フェノキシ]エトキシ}-4-ピリジル)-2-エトキシプロパン酸、

(26) 3-(3-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-2,4-ジメトキシフェニル)-2-イソプロポキシプロパン酸、

(27) 3-(7-[(2,4-ジクロロベンゾイル)アミノ]メチルベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロパン酸、

(28) 3-(7-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル-2,3-ジヒドロベンゾ[b]フラン-5-イル)-2-イソプロポキシプロパン酸、

(29) 2-(3-{[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル}-4-エトキシベンジル)テトラヒドロ-2-フランカルボン酸および

(30) 2-(3-{[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル)アミノ]メチル}-4-エトキシベンジル)テトラヒドロ-2-フランカルボン酸

からなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬である前記<1>~<4>いずれか1記載の炎症性腸疾患治療剤；

<8>

PPAR γ アゴニストが

(1) 2-イソプロポキシ-3-[3-([4-(トリフルオロメチル)ベンジル]オキシエタンイミドイル)フェニル]プロパン酸、

(2) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]-フェニル-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(3) 3-{3-[3-(4-クロロフェノキシ)-2(R)-フルオロプロポキシ]-フェニル-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(4) 3-{3-[3-(4-クロロ-2-シアノフェノキシ)-2(S)-フルオロプロポキシ]-フェニル-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(5) 2(S)-イソプロポキシ-3-{3-[(4-トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル}-フェニル}プロパン酸および

(6) 3- (3- { [3-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ] -メチル} -フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸からなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬である前記<1>~<4>いずれか1記載の炎症性腸疾患治療剤;

<9>

PPAR γ アゴニストが、3- {3- [3- (4-クロロ-2-シアノ-フェノキシ) -2 (S) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸もしくはその塩またはそれらの水和物を含有する医薬である前記<1>~<4>いずれか1記載の炎症性腸疾患治療剤;

<10>アミノサリチル酸誘導体が

- ①スルファサラジン、
- ②メサラジン (Mesalazine)、
- ③オルサラジン (Olsalazine) または
- ④バルサラジド (Balsalazide)

である、前記<1>~<3>いずれか1記載の炎症性腸疾患治療剤;

<11>抗炎症糖質コルチコイドが

- ①プレドニゾロン、
- ②ベタメサゾン、
- ③ヒドロコルチゾン、
- ④酢酸コルチゾン、
- ⑤メチルプレドニゾロン、
- ⑥プレドニゾンまたは
- ⑦ブデソニド (Budesonide) である前記<1>または<2>記載の炎症性腸疾患治療剤;

<12>免疫抑制剤が

- ①シクロスポリン、
- ②アザチオプリン、
- ③6-メルカプトプリン、
- ④タクロリムスまたは

⑤メトトレキセートである前記<1>~<3>いずれか1記載の炎症性腸疾患治療剤；

<13>抗TNF α 抗体製剤が

①インフリキシマブ (Infliximab)、

②エタネルセプト (Etanercept)、

③CDP-571、

④アダリムマブ (Adalimumab) または

⑤CDP-870である、前記<1>または<2>記載の炎症性腸疾患治療剤；

<14>抗感染薬が

①メトロニダゾール、

②クラリスロマイシン、

③トブラマイシン、

④塩酸シプロフロキサシン、

⑤アンピシリンまたは

⑥セファゾリン

である、前記<1>記載の炎症性腸疾患治療剤；

<15>脳下垂体ホルモン剤が、酢酸テトラコサクチドである前記<1>記載の炎症性腸疾患治療剤；

<16>アミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制剤および抗TNF α 抗体製剤からなる炎症を抑制する薬剤の群が、スルファサラジン、メサラジン (Mesalazine)、プレドニゾロン、ベタメサゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、シクロスポリンおよびタクロリムスからなる群である前記<2>記載の炎症性腸疾患治療剤；

<17>アミノサリチル酸誘導体および免疫抑制剤からなる炎症を抑制する薬剤の群が、スルファサラジンおよびシクロスポリンからなる群である前記<3>記載の炎症性腸疾患治療剤；

<18>

炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎またはクローン病である前記<1>~<17>い

いずれか 1 記載の治療剤；

< 19 >

炎症性腸疾患が、クローン病である前記< 1 >～< 17 >いずれか 1 記載の治療剤；

< 20 >

炎症性腸疾患が、潰瘍性大腸炎である前記< 1 >～< 17 >いずれか 1 記載の治療剤；

< 21 >

(a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制剤、抗TNF α 抗体製剤、脳下垂体ホルモン剤および抗感染薬からなる群から選ばれる 1 の炎症を抑制する医薬と (b) 活性成分としてのPPAR γ アゴニストを組み合わせてなる炎症性腸疾患治療剤であって、該医薬 (a) および (b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、上記炎症性腸疾患治療用キット；

< 22 >

有効量の前記< 1 >～< 17 >いずれか 1 記載の治療剤を投与することを含む、炎症性腸疾患の治療方法；

< 23 >

炎症性腸疾患の治療剤の製造における前記< 1 >～< 17 >いずれか 1 記載の治療剤の使用。

【0007】

本明細書において、「(a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制剤、抗TNF α 抗体製剤、脳下垂体ホルモン剤および抗感染薬からなる群から選ばれる 1 の炎症を抑制する医薬と (b) 活性成分としてのPPAR γ アゴニストを組み合わせてなる炎症性腸疾患治療剤であって、該医薬 (a) および (b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、上記炎症性腸疾患治療剤。」とは、上記医薬 (a) と上記医薬 (b) の投与量、投与回数、投与形態、製剤の形態および投与タイミング等は、患者の年齢、体重、性別、症状の程度、用いる他の治療剤の種類、投与量等に応じて、各医薬でそれぞれ

独立して適宜選択し、用いることができる治療剤を意味する。

【0008】

本明細書において、「アミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制剤、抗TNF α 抗体製剤、脳下垂体ホルモン剤および抗感染薬からなる炎症を抑制する薬剤の群から選ばれる1～4の医薬とPPAR γ アゴニストを組み合わせる炎症性腸疾患治療剤」とは、アミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制剤、抗TNF α 抗体製剤、脳下垂体ホルモン剤、抗感染薬から選ばれる1～4の医薬とPPAR γ アゴニストとの複数の医薬を含有する、炎症性腸疾患の治療のために用いる医薬を意味するが、この「炎症性腸疾患治療剤」に含まれる各医薬の投与量、投与回数、投与形態、製剤の形態および投与タイミング等は、患者の年齢、体重、性別、症状の程度、用いる他の治療剤の種類、投与量等に応じて、各医薬でそれぞれ独立して適宜選択することができる。

【0009】

各医薬の投与剤型については、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、浣腸剤、注射剤（静脈内注射剤、皮下注射剤、筋肉内注射剤、点滴注射剤等）、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤およびローション剤などから、各医薬で最適な剤型をそれぞれ独立して適宜選択することができる。

【0010】

各医薬の投与形態については、経口、注射（静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射、点滴注射等）、外皮投与、局所（坐剤、浣腸剤、注腸剤等）投与、吸入投与などから各医薬で最適な剤型をそれぞれ独立して適宜選択することができる。

【0011】

各医薬の投与(使用)のタイミングについては、同時でも別々（時間差をおいても）でも良く、各医薬の投与を刑事的に行ってもよく、また各医薬で最適な投与タイミング（1日の投与回数、投与量など）をそれぞれ独立して適宜選択することができる。

【0012】

各医薬の投与量は、患者の疾患の種類、症状の程度、患者の年齢、性差、薬剤

に対する感受性差などにより著しく異なるが、通常成人として1日あたり、約0.03-6000mg、好ましくは0.1-500mg、さらに好ましくは0.1-100mgを1日1-数回に分けて投与する。注射剤の場合は、通常約1μg/kg-3000μg/kgが好ましく、より好ましくは約3μg/kg-1000μg/kgである。

【0013】

本発明の医薬の投与形態は、特に限定されず、投与時に各医薬が組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、

- ① 各医薬を組み合わせて単剤として製剤化して得られる医薬または
- ② 各医薬を別々に製剤化して得られる医薬の組合せ、などをあげることができる。

【0014】

製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；(2)流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；(3)ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；(4)セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；(5)シリコン樹脂；(6)シリコン油；(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；(8)ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；(9)エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；(11)グルコース、ショ糖などの糖；(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムな

どの無機粉体；(13)精製水などがあげられる。

【0015】

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等；着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等；抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

【0016】

経口剤は、有効成分に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。シロップ剤、注射剤等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能である。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニ

コチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。

【0017】

本明細書において、炎症性腸疾患とは、潰瘍性大腸炎、クローン病、感染性大腸炎、薬剤起因性大腸炎、虚血性大腸炎、放射線性大腸炎、腸結核、腸梅毒などの炎症性の腸疾患を意味する。

【0018】

本明細書において、アミノサリチル酸誘導体とは、

- ①スルファサラジン（第14改正日本薬局方解説書、C-1374）（The Merck Index、13th Edition、No.9028）、
 - ②メサラジン（Mesalazine）（The Merck Index、13th Edition、No.5931）、
 - ③オルサラジン（Olsalazine）（The Merck Index、13th Edition、No.6911）
 - ④バルサラジド（Balsalazide）（The Merck Index、13th Edition、No.947）
- などの薬剤を意味する。

【0019】

本明細書において、抗炎症糖質コルチコイドとは、副腎皮質から分泌されるステロイドホルモンの中で糖質代謝に関係するホルモンおよび同様の作用を持つ合成物質を意味する（副腎皮質ホルモン剤または合成副腎皮質ホルモン剤）。

例えば具体的には、

- ①プレドニゾロン (第14改正日本薬局方解説書、C-2537)
 - ②ベタメサゾン (第14改正日本薬局方解説書、C-2620、C-1143またはC-1527)
 - ③ヒドロコルチゾン (第14改正日本薬局方解説書、C-2319、C-1301、C-1354またはC-2988)
 - ④酢酸コルチゾン (第14改正日本薬局方解説書、C-1339)
 - ⑤メチルプレドニゾロン (第14改正日本薬局方解説書、C-2871)
 - ⑥プレドニゾン (第14改正日本薬局方解説書、B-905)
 - ⑦ブデソニド (Budesonide) (The Merck Index、13th Edition、No.1454)
- 等をあげることができる。

【0020】

本明細書において、免疫抑制剤とは、

- ①シクロスポリン (第14改正日本薬局方解説書、C-1445)
- ②アザチオプリン (第14改正日本薬局方解説書、C-23または28)
- ③6-メルカプトプリン (第14改正日本薬局方解説書、C-2920)
- ④タクロリムス (The Merck Index、13th Edition、No.9117)
- ⑤メトトレキセート (第14改正日本薬局方解説書、C-2890)

等の免疫を抑制する薬剤を意味する。

【0021】

本明細書において、抗TNF α 抗体製剤とは、

- ①インフレキシマブ (Infliximab) (The Merck Index、13th Edition、No.4995)
(CAS No.170277-31-3)
- ②エタネルセプト (Etanercept) (The Merck Index、13th Edition、No.3747)
- ③CDP-571 (Gastroenterology、vol.120、p.1330-1338、2001年)
- ④アダリムマブ (Adalimumab) (CAS No.331731-18-1)
- ⑤CDP-870 (Rheumatology、vol.41、p.1133-1137、2002年)

等のTNF α に対する抗体である薬剤を意味する。(日本臨床、第60巻3号、p.480-486、2002年)

【0022】

本明細書において、脳下垂体ホルモン剤とは、酢酸テトラコサクトドなどの脳下垂体ホルモンを含有する治療剤を意味する。

【0023】

本明細書において、抗感染薬とは、

- ①メトロニダゾール（第14改正日本薬局方解説書、C-2896）、
- ②クラリスロマイシン（第14改正日本薬局方解説書、C-1195）
- ③トブラマイシン（第14改正日本薬局方解説書、C-2033）
- ④塩酸シプロフロキサシン（The Merck Index、13th Edition、No.2337）
- ⑤アンピシリン（第14改正日本薬局方解説書、C-190、C-192または193）
- ⑥セファゾリン（第14改正日本薬局方解説書、C-1756または1762）

などの抗生剤、抗菌剤、抗真菌剤などを意味する。

【0024】

本明細書において、白血球除去療法とは、体外に取り出した患者血液中の白血球を極細ポリエステル繊維を充填した白血球除去器（セルソーバー、旭メディカル製）に接触させ、分画非特異的に白血球を除去する膜式白血球系細胞除去療法を意味する（日本臨床、第57巻11号、p.2496-2502、1999年）。

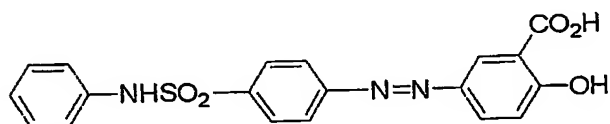
【0025】

本明細書において、顆粒球除去療法とは、体外に取り出した患者血液中の白血球を酢酸セルロースビーズを充填したカラム（G-1カラム）に患者血を通過させることによって顆粒球を選択的に吸着・除去する方法を意味する（日本臨床、第57巻11号、p.2496-2502、1999年）。

【0026】

本明細書において、スルファサラジンとは、

【化1】



で表わされる化合物である2-Hydroxy-5-[[4-[(2-pyridinylamino)sulfonyl]phenyl]azo]benzoic acid（第14改正日本薬局方解説書、C-1374）（The Merck Index、13th Edition、No.9028）もしくはその塩またはそれらの水和物または当該化

化合物を含有してなる医薬を意味し、好ましくは当該化合物を含有してなる医薬を意味する(商品名;サラゾピリンなど)。

本明細書における「組み合わせてなる炎症性腸疾患治療剤」においてスルファサラジンをを用いる場合、スルファサラジンの投与量、投与回数、投与形態、製剤の形態および投与タイミング等は、患者の年齢、体重、性別、症状の程度、用いる他の治療剤の種類、投与量等に応じて適宜選択することができるが、具体的には例えば、以下のように投与することができる。

①経口投与; 1000~6000(mg/day)

②局所投与(坐剤); 1000~2000(mg/day)

【0027】

本明細書において、シクロスポリンとは、第14改正日本薬局方解説書、C-1445記載のサイクロスポリンAもしくはその塩またはそれらの水和物または当該化合物を含有してなる医薬を意味する(The Merck Index 13th Edition, No2781)(商品名;サンディミュンなど)。

本明細書における「組み合わせてなる炎症性腸疾患治療剤」においてシクロスポリンを用いる場合、シクロスポリンの投与量、投与回数、投与形態、製剤の形態および投与タイミング等は、患者の年齢、体重、性別、症状の程度、用いる他の治療剤の種類、投与量等に応じて適宜選択することができるが、具体的には例えば、以下のように投与することができる。

①静注; 1~5mg/kg

②経口; 4~8mg/kg

【0028】

本明細書において、PPAR γ アゴニストとは、PPAR γ アゴニスト作用を有する化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を意味する。

例えば具体的には、(1) 2-イソプロポキシ-3-[3-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)オキシエタンイミドイル)フェニル]プロパン酸、

(2) 3-{3-[3-(2,4-ジクロロフェノキシ)-2(S)-ヒドロキシプロポキシ]-フェニル}-2(S)-イソプロポキシプロパン酸、

(3) 3-(3-{2(R)-ヒドロキシ-3-[4-クロロフェノキシ]}-プロ

ロポキシ} -フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(4) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (R) -ヒドロキシ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(5) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (R) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(6) 3- {3- [3- (4-クロロフェノキシ) -2 (S) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(7) 3- {3- [3- (4-クロロ-2-シアノフェノキシ) -2 (R) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(8) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (S) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(9) 3- {3- [3- (4-クロロフェノキシ) -2 (R) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(10) 3- {3- [3- (4-クロロ-2-シアノフェノキシ) -2 (S) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(11) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ) -メチル] -フェニル} プロパン酸、

(12) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ) -メチル] -フェニル} プロパン酸、

(13) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ) -メチル] -フェニル} プロパン酸、

(14) 3- (3- { [3-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ] -メチル} -フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(15) 3- { [3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ] フェニル} -2-イソプロポキシプロパン酸、

(16) 3- ({4- [5- (ベンゾ [1, 3] ジオキソリル)] カルバモイルオキシメチル} フェニル) -2-イソプロポキシプロパン酸、

(17) 3- {3- [3- (4-クロロフェニル) -2-プロピニルオキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(18) 3- { [3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル
-4-エトキシ] フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(19) 3- (3- {2 (R) -ヒドロキシ-3- [2-ブromo-4-メチルフ
エノキシ] -プロポキシ} -フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸

(20) 3- { [4- (4-エトキシフェニル) カルバモイルオキシメチル] フ
エニル} -2-イソプロポキシプロパン酸、

(21) 2-イソプロポキシ-3- [4- (2- { [4- (トリフルオロメチル
) フェニル] カルバモイルオキシ} エチル) フェニル] プロパン酸、

(22) 3- [3- ([2, 4-ジクロロベンゾイル] アミノメチル) -4-メ
トキシフェニル] -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸、

(23) 3- [3- ([2-フルオロ-4- (トリフルオロメチル) ベンゾイル
] アミノメチル) -4-メトキシフェニル] -2 (S) -イソプロポキシプロパ
ン酸、

(24) 2-エトキシ-3- (2- {2- [4- (トリフルオロメチル) フェノ
キシ] エトキシ} -4-ピリジル) プロパン酸、

(25) 3- (2- {2- [4- (第三ブチル) フェノキシ] エトキシ} -4-
ピリジル) -2-エトキシプロパン酸、

(26) 3- (3- [(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチ
ル-2, 4-ジメトキシフェニル) -2-イソプロポキシプロパン酸、

(27) 3- (7- [(2, 4-ジクロロベンゾイル) アミノ] メチルベンゾ [b]
フラン-5-イル) -2-イソプロポキシプロパン酸、

(28) 3- (7- [(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチ
ル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル) -2-イソプロポキシプロ
パン酸、

(29) 2- (3- { [(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メ
チル} -4-エトキシベンジル) テトラヒドロ-2-フランカルボン酸、

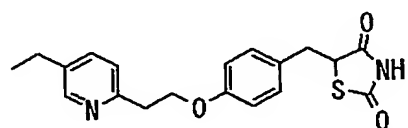
(30) 2- (3- { [(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メ
チル} -4-エトキシベンジル) テトラヒドロ-2-フランカルボン酸、

- (31) ピオグリタゾン、
 (32) ネットグリタゾン (Netoglitzone)、
 (33) テサグリタザール (Tesaglitazar)、
 (34) 5-(2,4-ジオキソーチアゾリジン-5-イルメチル)-2-メトキシ-N-(4-メチルベンジル)-ベンズアミドおよび
 (35) 5-[4-(6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ)-ベンジル]-チアゾリジン-2,4-ジオンからなる群から選ばれる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、または当該化合物を含有してなる医薬を意味する。

【0029】

ピオグリタゾンとは、式

【化2】

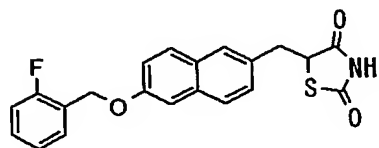


で表わされる化合物を意味する (Artneim. Forsch / Drug Res. 40(I) p37 (1990))。

【0030】

ネットグリタゾン (Netoglitzone) とは、式

【化3】

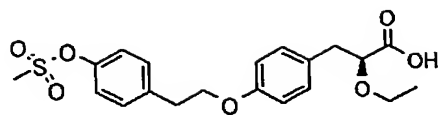


で表わされる化合物を意味する (EP604983号公開公報, JP94247945号公開公報)。

【0031】

テサグリタザール (Tesaglitazar) とは、式

【化4】

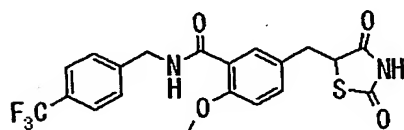


で表わされる化合物を意味する (W09962871号公報)。

【0032】

5- (2, 4-ジオキソチアゾリジン-5-イルメチル) -2-メトキシ-N
- (4-トリフルオロメチルベンジル) -ベンズアミドとは、式

【化5】

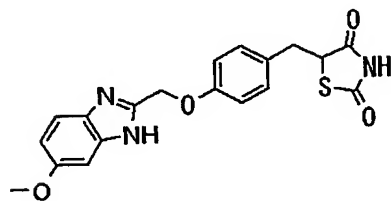


で表わされる化合物を意味する (J. Med. Chem. (37) 3977-3985 (1994))。

【0033】

5- [4- (6-メトキシ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメトキシ) -
ベンジル] -チアゾリジン-2, 4-ジオンとは、式

【化6】



で表わされる化合物を意味する (EP0745600号公開公報, JP2000001487号公開公報)。

【0034】

- (1) 2-イソプロポキシ-3- [3- ([4- (トリフルオロメチル) ベン
ジル] オキシエタンイミドイル) フェニル] プロパン酸
- (2) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (S) -ヒド
ロキシープロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸
- (3) 3- (3- {2 (R) -ヒドロキシー-3- [4-クロロフェノキシ] -

プロポキシ}-フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸

(4) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (R) -ヒドロキシ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸

(5) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (R) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸

(6) 3- {3- [3- (4-クロロフェノキシ) -2 (S) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸

(7) 3- {3- [3- (4-クロロ-2-シアノフェノキシ) -2 (R) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸

(8) 3- {3- [3- (2, 4-ジクロロフェノキシ) -2 (S) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸

(9) 3- {3- [3- (4-クロロフェノキシ) -2 (R) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸

(10) 3- {3- [3- (4-クロロ-2-シアノフェノキシ) -2 (S) -フルオロ-プロポキシ] -フェニル} -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸

(11) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ) -メチル] -フェニル} プロパン酸

(12) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(3-トリフルオロメチル-ベンジルオキシカルボニルアミノ) -メチル] -フェニル} プロパン酸

(13) 2 (S) -イソプロポキシ-3- {3- [(4-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ) -メチル] -フェニル} プロパン酸

(14) 3- (3- { [3-トリフルオロメトキシ-ベンジルオキシカルボニルアミノ] -メチル} -フェニル) -2 (S) -イソプロポキシプロパン酸

(15) 3- { [3- (2, 4-ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル-4-エトキシ] フェニル} -2 -イソプロポキシプロパン酸

(16) 3- ({4- [5- (ベンゾ [1, 3] ジオキソリル)] カルバモイルオキシメチル} フェニル) -2 -イソプロポキシプロパン酸

(17) 3- {3- [3- (4-クロロフェニル) -2 -プロピニルオキシ]

ーフェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸

(18) 3 - { [3 - (2, 4 - ジクロロフェニル) カルバモイルオキシメチル - 4 - エトキシ] フェニル} - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸

(19) 3 - (3 - {2 (R) - ヒドロキシ - 3 - [2 - ブロモ - 4 - メチルフエノキシ] - プロポキシ} - フェニル) - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸

(20) 3 - { [4 - (4 - エトキシフェニル) カルバモイルオキシメチル] フェニル} - 2 - イソプロポキシプロパン酸および

(21) 2 - イソプロポキシ - 3 - [4 - (2 - { [4 - (トリフルオロメチル) フェニル] カルバモイルオキシ} エチル) フェニル] プロパン酸

の合成法に関してはWO2002/100812号公報に記載がある。

【0035】

(22) 3 - [3 - ([2, 4 - ジクロロベンゾイル] アミノメチル) - 4 - メトキシフェニル] - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸および

(23) 3 - [3 - ([2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノメチル) - 4 - メトキシフェニル] - 2 (S) - イソプロポキシプロパン酸

の合成法に関してはWO200125181号公報に記載がある。

【0036】

(24) 2 - エトキシ - 3 - (2 - {2 - [4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ] エトキシ} - 4 - ピリジル) プロパン酸および

(25) 3 - (2 - {2 - [4 - (第三ブチル) フェノキシ] エトキシ} - 4 - ピリジル) - 2 - エトキシプロパン酸

の合成法に関してはWO200279162号公報に記載がある。

【0037】

(26) 3 - (3 - [(2 - クロロ - 4 - プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル - 2, 4 - ジメトキシフェニル) - 2 - イソプロポキシプロパン酸

(27) 3 - (7 - [(2, 4 - ジクロロベンゾイル) アミノ] メチルベンゾ [b] フラン - 5 - イル) - 2 - イソプロポキシプロパン酸および

(28) 3-(7-[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル-2, 3-ジヒドロベンゾ [b] フラン-5-イル) -2-イソプロポキシプロパン酸

の合成法に関してはWO200281428号公報に記載がある。

【0038】

(29) 2-(3-{[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル}-4-エトキシベンジル) テトラヒドロ-2-フランカルボン酸および
(30) 2-(3-{[(2-クロロ-4-プロポキシベンゾイル) アミノ] メチル}-4-エトキシベンジル) テトラヒドロ-2-フランカルボン酸

の合成法に関してはWO200316265号公報に記載がある。

【0039】

本明細書において表される「塩」としては、例えば、無機酸との塩、有機酸との塩、無機塩基との塩、有機塩基との塩、酸性または塩基性アミノ酸との塩などが挙げられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。酸、塩基は、当該化合物1分子に対し0.1～5分子の適宜な比で塩を形成する。

無機酸との塩の好ましい例としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。無機塩基との塩の好ましい例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好ましい例としては、例えばジエチルアミン、ジエタノールアミン、メグルミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられ、塩基性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

【発明の実施の形態】

【0040】

[実験方法]

既報(J Exp Med 2001; 193: p827-38)に従って麻酔下の雄性Balb/cマウス(日本チャールズリバー、横浜)に10%ピクリルスルホン酸(TNBS)溶液:エタノール=1:1(v/v)を0.08 ml投与し、実験的大腸炎を誘発した。2日後に大腸を採取し、管腔側に認められる潰瘍又は肥厚を伴った発赤部位の長さを測定し病変長とした。結果は対照群の平均病変長を100%とし、被験化合物投与群の平均病変長を阻害率(%)として表した。被験化合物は0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、ゾンデを用いて大腸炎誘発開始2日前より1日1回経口投与した。

化合物1とは、3-(3-{[3-トリフルオロメトキシベンジルオキシカルボニルアミノ]-メチル}-フェニル)-2-(S)-イソプロポキシプロパン酸を意味する。

【0041】

[結果]

表1は、ロジグリタゾン単独投与した場合の結果を示す。

表2は、化合物1を投与した場合の結果を示す。

表3は、スルファサラジン単独投与した場合の結果を示す。

表4は、シクロスポリンA単独投与した場合の結果を示す。

表5は、化合物1、スルファサラジン、シクロスポリンAを併用した場合の結果を示す。

【表1】

ロジグリタゾン (mg/kg/day)	阻害率 (%)
1	23
10	37

【表2】

化合物1 (mg/kg/day)	阻害率 (%)
0.3	8
1	21
3	38
10	34

【表 3】

スルファサラジン (mg/kg/day)	阻害率 (%)
100	40
300	35

【表 4】

シクロスポリン A (mg/kg/day)	阻害率 (%)
20	54
30	57

【表 5】

化合物1 (3 mg/kg/day)	スルファサラジン (100 mg/kg/day)	シクロスポリンA (20 mg/kg/day)	阻害率 (%)
(+)	(-)	(-)	29
(-)	(+)	(-)	43
(-)	(-)	(+)	54
(+)	(+)	(-)	71
(+)	(-)	(+)	71

以上の結果より、次の点を見出すことができた。

- ① PPAR γ アゴニストであるロジグリタゾン或いは化合物 1、スルファサラジンまたはシクロスポリンAを単独投与すると大腸炎は部分的に改善された。
- ② 化合物 1 とスルファサラジンを併用して投与した場合または化合物 1 とシクロスポリンAを併用して投与した場合は、これら3種の被験化合物それぞれの単独投与を上回る大腸炎の改善を示した。
- ③ 化合物 1、スルファサラジンまたはシクロスポリンAについて、併用投与において検討した用量よりさらに高用量の改善作用を単独投与で検討したが、化合物 1 とスルファサラジンまたは化合物 1 とシクロスポリンAを併用投与した際の改善作用と比較し劣っていた。

【発明の効果】

本発明の、PPAR γ アゴニストと他の炎症性腸疾患治療剤（アミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制剤、抗TNF α 抗体製剤、脳下垂体ホルモン剤、抗感染薬など）からなる医薬は、

- ① PPAR γ アゴニスト単独投与による治療または他の炎症性腸疾患治療剤から選ばれる治療を上回る優れた治療効果を示す

② PPAR γ アゴニストまたは他の炎症性腸疾患治療剤に由来する副作用を軽減できる可能性がある
等の特徴を有する、潰瘍性大腸炎またはクローン病などの炎症性腸疾患に優れた効果のある医薬を見出すことができた。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 本発明の目的は、潰瘍性大腸炎またはクローン病などの炎症性腸疾患により効果のある医薬を提供することを目的とする。

【解決手段】 (a) 活性成分としてのアミノサリチル酸誘導体、抗炎症糖質コルチコイド、免疫抑制剤、抗TNF α 抗体製剤、脳下垂体ホルモン剤および抗感染薬からなる群から選ばれる1の炎症を抑制する医薬と (b) 活性成分としてのPPAR γ アゴニストを組み合わせる炎症性腸疾患治療剤であって、該医薬 (a) および (b) を同時に、別々にまたは経時的に使用する、上記炎症性腸疾患治療剤。

【選択図】 なし

【書類名】 手続補正書
【整理番号】 EP03YTC201
【提出日】 平成16年 3月 4日
【あて先】 特許庁長官 殿
【事件の表示】
 【出願番号】 特願2003- 77467
【補正をする者】
 【識別番号】 000000217
 【氏名又は名称】 エーザイ株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100087642
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 古谷 聡
 【電話番号】 03(3663)7808
【手続補正1】
 【補正対象書類名】 特許願
 【補正対象項目名】 発明者
 【補正方法】 変更
 【補正の内容】
 【発明者】
 【住所又は居所】 茨城県牛久市ひたち野西 1 3 1 - 2 - 6
 【氏名】 堀添 達央
【提出物件の目録】
 【包括委任状番号】 9812858

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-077467
受付番号	50400354041
書類名	手続補正書
担当官	鈴木 夏生 6890
作成日	平成 16 年 4 月 8 日

<認定情報・付加情報>

【補正をする者】

【識別番号】

000000217

【住所又は居所】

東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 10 号

【氏名又は名称】

エーザイ株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】

100087642

【住所又は居所】

東京都中央区日本橋浜町 2 丁目 17 番 8 号 浜町

花長ビル 6 階

【氏名又は名称】

古谷 聡

【書類名】 手続補足書
【提出日】 平成16年 3月 4日
【あて先】 特許庁長官 殿
【事件の表示】
【出願番号】 特願2003- 77467
【補足をする者】
【識別番号】 000000217
【氏名又は名称】 エーザイ株式会社
【代理人】
【識別番号】 100087642
【弁理士】
【氏名又は名称】 古谷 聡
【電話番号】 03(3663)7808
【補足対象書類名】 平成16年3月4日付手続補正書
【補足の内容】 理由書及び宣誓書
【提出物件の目録】
【物件名】 理由書 1
【物件名】 宣誓書 1

【物件名】

理由書

【添付書類】

 78

理 由 書

平成16年3月3日

平成15年3月20日付け特許願には、発明者として「堀添達央」、「篠田昌信」及び「笠井俊二」の3名を記載しました。

しかしながら、かかる発明者の記載は、本願出願時における錯誤に基づく誤記であり、本件の真正な発明者は、本書と同時に提出する宣誓書からも明らかなように「堀添達央」1名でありますので、本件の発明者訂正を宜しく御願ひ致します。

【物件名】

宣誓書

【添付書類】



172

宣誓書


平成16年3月3日

下記の出願について、堀添達央が真の発明者であり、篠田昌信及び笠井俊二は発明者ではないことを、ここに宣誓します。


記

1. 出願番号 特願2003-77467号


住所 茨城県牛久市ひたち野西131-2-6

氏名 堀添 達央 

住所 茨城県つくば市若葉4-1

氏名 篠田 昌信 

住所 茨城県守谷市松前台7-9-11

氏名 笠井 俊二 

認定・付加情報

特許出願の番号 特願2003-077467
受付番号 20400430178
書類名 手続補足書
担当官 鈴木 夏生 6890
作成日 平成16年 4月 8日

<認定情報・付加情報>

【補足をする者】

【識別番号】 000000217

【住所又は居所】 東京都文京区小石川4丁目6番10号

【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

【代理人】 申請人

【識別番号】 100087642

【住所又は居所】 東京都中央区日本橋浜町2丁目17番8号 浜町

花長ビル6階

【氏名又は名称】 古谷 聡

【提出された物件の記事】

【提出物件名】 理由書 1

【提出物件名】 宣誓書 1

特願 2 0 0 3 - 0 7 7 4 6 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 0 2 1 7]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号

氏 名

エーザイ株式会社